

004457338

WPI Acc No: 1985-284216 / 198546

Topical wound healing preparations - contg. combination of ionisable potassium and calcium salts

Patent Assignee: GOEDECKE AG (WARN )

Inventor: MARME D; NIEDNER R; SCHOPF E

Number of Countries: 004 Number of Patents: 005

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 3416777	A	19851107	DE 3416777	A	19840507	198546 B
JP 60239421	A	19851128	JP 8594007	A	19850502	198603
ZA 8503432	A	19851106	ZA 853432	A	19850507	198606
DE 3416777	C	19861120				198647
SU 1523045	A	19891115	SU 3886807	A	19850506	199022

Priority Applications (No Type Date): DE 3416777 A 19840507; DE 3435113 A 19840925

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes  
DE 3416777 A 12

Abstract (Basic): DE 3416777 A

Topical pharmaceutical preparations for promoting wound granulation and epithelisation consisting of (A) a pharmacological carrier and (optionally in addition to other active substances and adjuvants) (B) 0.2-10 wt.% of a pharmacologically tolerable ionisable mixture of calcium and potassium salts with a Ca:K molar ratio of 1:3 to 4:1 are new.

The carrier pref. consists predominantly of water (pref. an aqueous gel) and pref. contains 20-100 (pref. ca 30) mM calcium ions and 25-60 (pref. ca. 40) mM potassium ions. Alternatively, as the electrolyte.

USE - Combinations of ionisable calcium and potassium salts exert a good to very strong effect on wound granulation and epithelisation and can therefore be used as agents for promoting healing. In experiments in artificially wounded guinea pigs, application of an aqueous polyacrylamide gel contg. 30mN calcium ions and 40mM potassium ions for 3 days gives a ca 180% increase in granulation tissue formation compared with treatment with isotonic saline.

0/0

Abstract (Equivalent): DE 3416777 C

Topical pharmaceutical preparations for promoting wound granulation and epithelisation consisting of (A) a pharmacological carrier and (optionally in addition to other active substances and adjuvants) (B) 0.2-10 wt.% of a pharmacologically tolerable ionisable mixture of calcium and potassium salts with a Ca:K molar ratio of 1:3 to 4:1 are new.

The carrier pref. consists predominantly of water (pref. an aqueous gel) and pref. contains 20-100 (pref. ca 30) mM calcium ions and 25-60 (pref. ca. 40) mM potassium ions. Alternatively, as the electrolyte.

USE - Combinations of ionisable calcium and potassium salts exert a good to very strong effect on wound granulation and epithelisation and can therefore be used as agents for promoting healing. In experiments in artificially wounded guinea pigs, application of an aqueous polyacrylamide gel contg. 30mN calcium ions and 40mM potassium ions for 3 days gives a ca 180% increase in granulation tissue formation compared with treatment with isotonic saline. (12pp Dwg.No.0/0)

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift  
(11) DE 3416777 A1

(51) Int. Cl. 4:

A 61 K 33/00

A 61 K 33/06

A 61 K 47/00

(71) Anmelder:

Gödecke AG, 1000 Berlin, DE

(72) Erfinder:

Niedner, Roland, Dr.; Marmé, Dieter, Prof. Dr.;  
Schöpf, Erwin, Prof. Dr., 7800 Freiburg, DE

DE 3416777 A1

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Pharmazeutische topische Zubereitungen, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation

Es werden pharmazeutische topische Zubereitungen beschrieben, welche in einem pharmakologisch verträglichen Träger eine Wirkstoffkombination mit 0,2 bis 10 Gewichtsprozent eines ionisierbaren Gemisches pharmakologisch verträglicher Ca<sup>2+</sup>-und K<sup>+</sup>-Salze im Ca<sup>2+</sup> : K<sup>+</sup>-Molverhältnis von 1 : 3 bis 4 : 1 gleichmäßig verteilt enthalten. Bevorzugt sind gelförmige Zubereitungen in Form von Trockengelen oder wasserhaltigen Gelen. Bei wasserhaltigen Zubereitungen beträgt die Konzentration bezogen auf das enthaltene Wasser 20 bis 100 mM Ca<sup>2+</sup>-Ionen und 25 bis 60 mM K<sup>+</sup>-Ionen.

Die neuen Zubereitungen fördern überraschend die Wundgranulation und Epithelisation. Weiterhin werden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen beschrieben.

DE 3416777 A1

P a t e n t a n s p r ü c h e

- 1.) Pharmazeutische topische Zubereitung zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation, bestehend aus einem pharmakologisch verträglichen Träger und einer Wirkstoffkombination, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger gegebenenfalls neben anderen Wirk- und Hilfsstoffen, als Wirkstoffkombination einen Gehalt von 0,2 bis 10 Gewichtsprozent eines ionisierbaren Gemisches pharmakologisch verträglicher  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{K}^+$  Salze im  $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^+$  Molverhältnis von 1 : 3 bis 4 : 1 enthält.
- 2.) Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger überwiegend aus Wasser besteht.
- 3.) Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß diese bezogen auf das enthaltene Wasser 20 bis 100 mM  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen und 25 bis 60 mM  $\text{K}^+$ -Ionen enthält.
- 4.) Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß diese etwa 30 mM  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen und etwa 40 mM  $\text{K}^+$ -Ionen enthält.
- 5.) Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger in Form eines wasserhaltigen Gels vorliegt.
- 6.) Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Träger ein Trockengel dient.

- 7.) Verfahren zur Herstellung einer topischen pharmazeutischen Zubereitung zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation, dadurch gekennzeichnet, daß man in einem pharmakologisch verträglichen Träger gegebenenfalls neben anderen Wirk- und/oder Hilfsstoffen 0,2 bis 10 Gewichtsprozent eines Wirkstoffgemisches, bestehend aus pharmakologisch verträglichen ionisierbaren  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{K}^+$  Salzen im  $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^+$ -Molverhältnis von 1 : 3 bis 4 : 1 gleichmäßig verteilt.
- 8.) Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger im Wesentlichen aus Wasser besteht und daß man diesen gegebenenfalls neben anderen Hilfs- und/oder Wirkstoffen, bezogen auf das enthaltene Wasser bis zu einer Konzentration von 20 bis 100 mM  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen und 25 bis 60 mM  $\text{K}^+$ -Ionen zufügt und diese Ionen in der wässrigen pharmazeutischen Unterlage gleichmäßig verteilt.
- 9.) Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung gemäß Anspruch 1 bis 7 zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation.

00-000-004

. 3.

3416777

2 8 8

Gödecke AG

Salzufer 16

1000 Berlin 10

---

Pharmazeutische topische Zubereitungen,

Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung

zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation .

B e s c h r e i b u n g

Von in vitro Untersuchungen an Zellkulturen ist bekannt, daß  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen einen Einfluß auf die Zellteilung ausüben. (Proc. Nat. Acad. Sci. 70, S. 675-679). Es ist auch bekannt, daß die Depolarisation des Membranpotentials durch Erhöhung der extrazellulären  $\text{K}^+$ -Konzentration erreicht werden kann. Die Einflüsse dieser Effekte auf die Wundgranulation und Epithelisation wurden jedoch bisher nicht untersucht. Eigene Untersuchungen haben ergeben, daß weder die bei Zellkulturen als für das Wachstum optimal gefundenen  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentrationen noch höhere  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentrationen einen fördernden oder hemmenden Einfluß auf die Wundheilung haben.

Auch die Zugabe von physiologischen Kaliummengen im extrazellulären Bereich führt zu keiner Förderung der Wundheilung, selbst wenn man gleichzeitig für eine optimale extrazelluläre  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration sorgt.

Es wurde nun gefunden, daß die oben angegebenen Ionenarten gemeinsam in ganz bestimmten Konzentrationsverhältnissen eine überraschend gute und bei idealen Molverhältnissen sogar eine sehr starke Wirkung auf die Wundgranulation und Epithelisation ausüben und daher ein wertvolles Mittel zur Förderung der Wundheilung darstellen.

Diese Konzentrationsverhältnisse lassen sich erzielen, wenn man dafür sorgt, daß die Wundoberfläche unmittelbar mit einem wasserhaltigen Elektrolyten in Verbindung gebracht wird, der bezogen auf das in diesem Elektrolyten enthaltene Wasser 20 bis 100 mM  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen und 25 bis 60 mM  $\text{K}^+$ -Ionen enthält.

Der Elektrolyt selbst kann aus Wundsekret und/oder einer zusätzlich auf die Wunde applizierten wässrigen Zubereitung bestehen.

Im ersten Fall werden physiologisch verträgliche ionisierbare Ca- und K-Salze zusammen mit einem festen Träger im Molverhältnis 1 : 3 bis 4 : 1 in einer solchen Menge auf die Wunde gebracht, daß die Ca- und K-Salze im Wundsekret Lösungen im oben angegebenen Konzentrationsbereich bilden. Da jedoch die Menge des abgegebenen Wundsekrets schwankt und nur ungenau geschätzt werden kann, ist mit Trockengelen, Pudern, Ionenaustauschern, Vliesen, imprägnierten Verbandsmaterialien, Sacchariden oder ähnlichen trockenen Zubereitungen nicht immer sichergestellt, daß der erfindungsgemäße Konzentrationsbereich erzielt und über eine längere Zeit aufrechterhalten werden kann.

Günstiger sind solche Zubereitungen, die zwar in trockener Form in den Handel kommen, die jedoch dazu bestimmt sind, vor der Anwendung mit einer relativ genau bestimmten Menge Wasser versetzt zu werden und die erst nach Aufnahme dieser Wassermenge und erfolgter Dissoziation der  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{K}^+$ -Salze auf die Wunde gebracht werden. Hierzu gehören z.B. Trockengele gemäß DE-OS 28 49 570.

Auch Mischformen, bei denen trockene Träger von vornherein mit Wasser angefeuchtet sind, das  $\text{Ca}^{2+}$ - und  $\text{K}^+$  Ionen im gewünschten Verhältnis gelöst enthält, sind denkbar. Zu diesen Formen gehören beispielsweise Ionenaustauscher, zur Gelchromatographie geeignete Gele (Molekularsiebe) oder einfache feste, z.B. textile Wundaflagen, die angefeuchtet und anschließend steril eingesiegelt werden.

Die zuletzt genannten Zubereitungen sind an sich bereits typische wässrige Zubereitungen. Hierunter versteht man Zubereitungen bei denen vor allem Wasser als Träger fungiert und  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen sowie  $\text{K}^+$ -Ionen gegebenenfalls neben anderen Hilfs- und oder Wirkstoffen in einer Konzentration von 20 bis 100 mM bzw. 25 bis 60 mM enthält. Der bevorzugte Bereich liegt hier bei 25 bis 35 mM  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen und 35 bis 45 mM  $\text{K}^+$ -Ionen.

Ganz besonders bevorzugt ist das Verhältnis von 30 mM  $\text{Ca}^{2+}$  Ionen und 40 mM  $\text{K}^+$  Ionen.

Als wässrige Zubereitungen kommen alle pharmazeutischen Zubereitungen in Frage, die einen Wassergehalt aufweisen, der die Einstellung der erfundungsgemäßen molaren Ionenkonzentrationen erlaubt. Neben einfachen wässrigen Lösungen, Lotionen oder Öl in Wasser Emulsionen gehören hierzu auch visköse Lösungen, dispergierte Systeme oder Schäume.

Die oben erwähnten gelartigen Zubereitungen, wie z.B. Polyacrylamid/Agar-Gele sind besonders wundverträglich und daher bevorzugt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher allgemein topische pharmazeutische Zubereitungen zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation, bestehend aus einem pharmakologisch verträglichen Träger und einer Wirkstoffkombination, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger gegebenenfalls neben anderen Wirk- und Hilfsstoffen, als Wirkstoffe einen Gehalt von 0,2 bis 10 Gewichtsprozent eines ionisierbaren Gemisches pharmakologischer  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{K}^+$  Salze im  $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^+$  Molverhältnis von 1 : 3 bis 4 : 1 enthält.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer topischen Zubereitung zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man in einem pharmakologisch verträglichen Träger gegebenenfalls neben anderen Wirk- und/oder Hilfsstoffen 0,2 bis 10 Gewichtsprozent eines Wirkstoffgemisches, bestehend aus pharmakologisch verträglichen ionisierbaren  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{K}^+$  Salzen im  $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^+$ -Molverhältnis von 1 : 3 bis 4 : 1 gleichmäßig verteilt.

Bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man einem wässrigen pharmazeutischen Träger in an sich bekannter Weise, gegebenenfalls neben anderen Hilfs- und/oder Wirkstoffen, bezogen auf das enthaltene Wasser, bis zu einer Konzentration von 20 bis 100 (mMol)  $\text{Ca}^{2+}$  Ionen und 25 bis 60 (mMol)  $\text{K}^+$ -Ionen,  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{K}^+$ -Ionen bildende pharmakologisch verträgliche Salze zufügt und diese Ionen in der wässrigen Phase gleichmäßig verteilt.

Als pharmakologisch verträgliche Salze kommen vor allem Chloride und Phosphate infrage, es können jedoch auch andere anorganische oder organische Salze, wie z.B. Citrate, Maleate, Succinate oder ähnliche Salze verwendet werden, sofern sie gewebeverträglich und dissoziierbar sind.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer topischen pharmazeutischen Zubereitung, bei der in einem pharmakologisch verträglichen Träger, bevorzugt Wasser, gegebenenfalls neben weiteren Hilfs- und/oder Wirkstoffen, 0,2 bis 10 Gewichtsprozent eines Wirkstoffgemisches, bestehend aus pharmakologisch verträglichen ionisierbaren  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{K}^+$ -Salzen im  $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^+$ -Molverhältnis von 1 : 3 bis 4 : 1 gleichmäßig verteilt sind, zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation.

Im Falle wässriger Zubereitungen ist es günstig, die wässrige Phase isoton einzustellen. Dies kann, zwecks Vermeidung von Fremdionen vorzugsweise mittels Glucose erfolgen. Die Effekte von kationischen Elektrolyten, die neben  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{K}^+$  zugegeben werden sind noch nicht erforscht. In vielen Fällen ist es auch günstig, der wässrigen Phase Tenside zuzufügen, die die Hautpermeabilität für Elektrolyte steigern.

Da die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Zubereitung allein auf dem beanspruchten Ionenverhältnis von  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{K}^+$ -Ionen im extrazellulären Raum beruht, sind selbstverständlich auch solche Zubereitungen voll wirksam welche die genannten Ionen, als alleinigen Wirkstoff enthalten. In manchen Fällen jedoch ist die Zugabe weiterer Wirkstoffe erwünscht wie z.B. antibiotisch oder fungistatisch wirkende Mittel oder Oberflächenanästhetika.

Zum Nachweis der Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Zubereitung wurde die Rückenhaut von Meerschweinchen bis auf die Faszie durchtrennt. In die Wunde wurde ein Teflonring mit einem Durchmesser von 21 mm eingenäht. Hierdurch sollte der epitheliale Wundverschluß verhindert werden. Auf die Faszie der Rückenmuskulatur, die zum Zeitpunkt der Operation frei von Granulationsgewebe war, wurde während 3 Tagen ein wässriges Polyacrylamid-Agargel, enthaltend 30 mM  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen und 40 mM  $\text{K}^+$ -Ionen aufgetragen. Nach 3 Tagen wenn das Optimum der Granulation erreicht war, wurde mit einem scharfen Löffel das gesamte Granulationsgewebe entnommen, gewogen und histologisch aufgearbeitet.

Im Vergleich zur Kontrolle, bei der das genannte Gel aus Gründen der Isotonie mit 0,9 Gew. % NaCl versetzt war, kam es zu einem signifikanten Anstieg der Menge des Granulationsgewebes bis zu etwa 180 %.

Die histologischen Kontrollen ergaben eine echte Zellvermehrung, nicht etwa nur eine Volumenzunahme der Zellen.

Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung.

. g.

3416777

Beispiel 1

Isotonische Lösung

In einem 100 ml Meßkolben werden 80 ml gereinigtes Wasser vor-gelegt. Unter Rühren mit einem Magnetrührer werden dann 20 mg Benzalkoniumchlorid zugegeben und gelöst. Anschließend gibt man nacheinander 0,3 g Kaliumchlorid, 0,44 g Calciumchlorid (beide Salze gem. Ph. Eur. I.) und 2,62 g Glucose-Monohydrat (Ph. Eur. II). Der Kolben wird im Wasserbad auf 20 °C temperiert und abschließend mit gereinigtem ebenfalls 20 °C warmem Wasser bis zur Eichmarke aufgefüllt. Die Lösung wird dann über ein Membranfilter von 0,2 µm Porenweite sterilfiltriert und steril abge-füllt.

$$\left[ \begin{array}{l} 0,29822 \text{ g KCl} \sim 40 \text{ mMol K}^+ \\ 0,44106 \text{ g CaCl}_2 \sim 30 \text{ mMol Ca}^{2+} \end{array} \right]$$

Beispiel 2

Öl-in-Wasser Emulsion

In einem ersten Ansatz werden 7 g einer Mischung bestehend aus gesättigten Fettsäuren, Fettalkoholen, Wollwachs, Mineralölen und nichtionogenen Emulgatoren zusammen mit 2,5 g Polyethylenglykol-Glycerolfettsäureester, 3 g Monoglyceriden der Stearin- und Palmitinsäure, 0,3 g Cetylalkohol und 3,0 g Isopropylpalmitat durch Erwärmen auf 70 °C im Wasserbad homogen geschmolzen.

In einem zweiten Ansatz werden 80 g gereinigtes Wasser unter Rühren mit 3 g Propylenglykol gemischt und auf 70 °C erwärmt. Das so erhaltene Gemisch wird dann mit 0,3 g Kaliumchlorid, 0,44 g Calciumchlorid und 0,2 g eines Konservierungsmittels ver-

setzt. Die erhaltene klare Lösung wird unter Rühren bei 70 °C in den ersten Ansatz einemulgiert. Die so erhaltene Emulsion wird dann auf 40 °C abgekühlt und der durch Verdunstung erlittene Wasserverlust ergänzt. Die auf 30 °C abgekühlte Emulsion wird dann abgefüllt.

### Beispiel 3

#### Transparentes Flüssigkeitsverbandmaterial (Gelplatte)

##### **Ansatz A:**

3,5 g Acrylamid und 0,091 g Bisacrylamid werden in 100 ml gereinigtem Wasser gelöst. Die Lösung wird dann auf 60 °C temperiert.

##### **Ansatz B:**

0,3 g Kaliumchlorid und 0,44 g Calciumchlorid werden in 100 ml gereinigtem Wasser gelöst und mit 0,2 g Konservierungsmittel versetzt. Nach Zugabe von 2 g Agar (ÖAB9) wird die Lösung unter Röhren mit einem Magnetrührer zum Kochen gebracht und danach auf 60 °C abgekühlt.

Anschließend werden die Ansätze A und B bei 60 °C unter Röhren gemischt. Danach werden 0,045 g Ammoniumperoxydisulfit und 0,045 g (60 µl) Tetramethylendiamin zugegeben. Nach kurzem intensivem Röhren erfolgt das Ausgießen in Petrischalen, die zuvor im Wärmeschrank auf 60 °C vorgewärmt werden. Die gefüllten Petrischalen werden dann 30 Minuten in einem auf 56 °C eingestellten Wärmeschrank gelagert. Anschließend läßt man auf Raumtemperatur abkühlen und stellt die Schalen mit den erhaltenen transparenten erstarrten Platten 24 Stunden in einen auf 4 °C temperierten Schrank zur Ausreifung. Die so erhaltenen Platten können unmittelbar zur Abdeckung von Wunden eingesetzt werden.

11.

3416777

Beispiel 4

Streichfähiges Gel

94 g gereinigtes Wasser werden auf 70 °C erwärmt und mit 0,3 g Kaliumchlorid und 0,44 g Calciumchlorid versetzt. Nach Zugabe von 0,2 g Konservierungsmittel werden in die erhaltene Lösung 5 g Methylhydroxyethylcellulose dispergiert. Dann wird unter Rühren abgekühlt. Nach dem Erkalten erhält man ein hochviskoses mit Luftblasen durchsetztes Gel mit einer Viskosität von 90 Pa.s, das unmittelbar zur Wundbehandlung eingesetzt werden kann.

Beispiel 5

Textile Wundauflage

4 x 4 cm große und 5 mm dicke sterile Mull-Läppchen werden in die sterile isotonische Lösung gemäß Beispiel 1 getaucht und anschließend nur so weit ausgepreßt, daß die Läppchen nicht mehr tropfen. Die so erhaltenen Läppchen werden dann unter sterilen Bedingungen in Polyäthylenfolie eingeschweißt.